

**Борзунова
Наталья Сергеевна**

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ВАЗОРЕНАЛЬНОЙ
ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**

14.01.04 – Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург - 2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Жданова Татьяна Владимировна

Официальные оппоненты:

Жмуров Владимир Александрович - доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней

Владимирский Владимир Евгеньевич - доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней №1

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России).

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 г. в «10-00» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17 и на сайте университета www.usma.ru, а также с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: vak3.ed.gov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Ирина Федоровна Гришина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Артериальная гипертензия (АГ) и хроническая болезнь почек (ХБП) относятся к таким заболеваниям, которые сами по себе или в сочетании друг с другом влияют на почечную микроциркуляцию и гемодинамику, а повышение АД и ХБП тесно связаны по принципу «порочного круга» (М.Ю. Швецов, И.Н. Бобкова, И.Б. Колина, 2012г.; А. В. Смирнов и соавт., 2012г.). Но, несмотря на имеющиеся доказательства взаимно отягощающих отношений между АГ и ХБП, и прежде всего, высокой частоты развития осложнений при сочетании этих двух патологических состояний нельзя не заметить чрезвычайную редкость изысканий в области изучения основных факторов риска и патогенетических механизмов, лежащих в основе их развития (G. Parati, J.E. Ochoa et al., 2016).

В современных клинических исследованиях, проведенных за последние годы, подтвердили прогностическую ценность нарушений внутрисердечной гемодинамики в прогрессировании АГ и ХБП. Однако, до сих пор нет четкого представления о вопросах, касающихся особенностей нарушения ренальной гемодинамики с учетом тяжести и стадийности течения ХБП, в том числе и ассоциированной с АГ ввиду их недостаточной изученности.

Кроме того, малоизученным остаются вопросы, касающиеся роли дислипидемии как самостоятельного, независимого от других и важного фактора риска развития различных осложнений у пациентов с АГ и ХБП. Учитывая, что нарушения липидного обмена тесно связаны с почечными заболеваниями, повышая вероятность повреждения клубочков, а своевременное назначение патогенетической терапии, несомненно, способствует замедлению патологического процесса, приводящего к хронической почечной недостаточности (ХПН). Однако, вопрос о положительном влиянии гиполипидемических препаратов непосредственно на стенку почечных сосудов и улучшении кровоснабжения органа остается изученным не до конца,

учитывая противоречивость данных. Важным моментом в изучении влияния дислипидемии на стенку почечных сосудов является и определение начальных проявлений нарушения липидного обмена у пациентов с хроническими почечными заболеваниями, особенно ассоциированными с АГ, с целью выявления групп высокого риска с неблагоприятным исходом в ХПН, а также предупреждения развития сердечно-сосудистых осложнений.

Вместе с тем, поиск и усовершенствование диагностических методик обследования пациентов, способствующих выявлению заболеваний еще на ранних стадиях, остается актуальным. Ультразвуковое исследование (УЗИ) почечных сосудов у больных ХБП, ассоциированных с АГ на разных стадиях почечного процесса в сочетании с дислипидемией позволяет выявить нарушения внутрипочечной гемодинамики, являющиеся проявлением ранней почечной дисфункции, и, как следствие, прогрессированием ХПН. Такое раннее выявление нарушений ренального кровотока является важной задачей для предотвращения прогрессирования хронического процесса или минимизации его выраженности путем медикаментозной коррекции.

Цель исследования

Выявить особенности вазоренальной гемодинамики у больных с артериальной гипертензией и дислипидемией при различных формах хронической болезни почек.

Задачи исследования:

1. Оценить структурно - функциональное состояние почечного кровотока методом ультразвукового доплеровского исследования почечных артерий у пациентов с хроническим гломерулонефритом и пиелонефритом, ассоциированных с АГ на разных стадиях ХБП и выявить наиболее информативные маркеры нарушения внутрипочечной гемодинамики.

2. Установить особенности внутрипочечной гемодинамики у больных ХБП, ассоциированной с АГ и нарушением липидного обмена.

3. Установить влияние длительной гиполипидемической терапии на вазоренальную гемодинамику у пациентов с ХБП, при наличии АГ и нарушений липидного обмена.

4. Выделить основные факторы риска, оказывающие неблагоприятное влияние на почечный прогноз у больных ХБП, ассоциированной с АГ.

Научная новизна исследования

На основе комплексного ультразвукового исследования почечного кровотока у больных ХГН и хроническим пиелонефритом, ассоциированными с АГ, выявлены основные различия в показателях вазоренальной гемодинамики в зависимости от стадии ХБП. Показано отсутствие различий в характеристиках почечного кровотока у пациентов с ХГН и хроническим пиелонефритом, ассоциированными с АГ на разных стадиях ХБП.

Установлено, что наиболее информативными маркерами нарушений внутрипочечной гемодинамики при ХГН и хроническом пиелонефрите, сочетающихся с АГ, являются V_{min} и PI , которые изменяются уже в первой стадии ХБП, а наиболее информативным является изучение почечного кровотока на междолевом (интерлобарном) уровне.

Доказано негативное влияние гиперлипидемии на внутрипочечный кровоток у больных с ХГН и хроническим пиелонефритом, ассоциированными с АГ и обосновано назначение гиполипидемической терапии, которая способствует улучшению внутрипочечного кровотока на ранних стадиях ХБП.

Показано, что своевременная ультразвуковая диагностика почечного кровотока у пациентов с ХГН и хроническим пиелонефритом, ассоциированными с АГ, позволяет выявить нарушения внутрипочечной гемодинамики уже на 1 стадии ХБП, что позволяет своевременно внести коррективы в тактику ведения больных.

Практическая значимость

Обоснование проведения доплеровского исследования почечных сосудов у больных ХГН и пиелонефритом, ассоциированными с АГ уже на первой

стадии ХБП позволяет своевременно выявить нарушения внутривисочечного кровотока и оптимизировать тактику ведения больных с данной патологией. Назначение гиполипидемической терапии пациентам с ХБП, ассоциированной с АГ и дислипидемией на ранних стадиях способствует улучшению состояния вазоренальной гемодинамики и замедляет прогрессирование заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов с ХГН и хроническим пиелонефритом, ассоциированных с АГ, выявлены основные различия в показателях вазоренальной гемодинамики в зависимости от стадии ХБП, при этом основные характеристики почечного кровотока при различных вариантах ХБП носили однонаправленный характер в значениях показателей внутривисочечной гемодинамики и не имели различий между собой при первой, второй и 3а стадиях.

2. У пациентов с ХГН и хроническим пиелонефритом, ассоциированными с АГ, снижение СКФ коррелирует с нарушениями внутривисочечной гемодинамики (снижением скоростных показателей кровотока (V_{\max} и V_{\min}) и повышением индексов периферического сопротивления (RI и PI)). Наиболее выражены эти изменения на уровне междолевого (интерлобарного) кровотока. Наиболее чувствительными маркерами нарушений внутривисочечной гемодинамики являются V_{\min} и PI .

3. Нарушения липидного обмена у больных ХБП, ассоциированных с АГ, отрицательно влияют на внутривисочечную гемодинамику, о чем свидетельствуют снижение скоростных показателей кровотока в почечных артериях и повышение индексов периферического сопротивления.

4. У больных ХБП, ассоциированной с АГ и дислипидемией назначение гиполипидемической терапии статинами способствует снижению холестерина и ЛПНП, повышает скорость кровотока в почечных артериях и способствует снижению индексов периферического сопротивления внутривисочечного кровотока на междолевом уровне.

5. На почечную выживаемость негативно влияют повышенное САД, возраст старше 29 лет в дебюте ХБП, снижение скоростных показателей почечного кровотока и повышение индексов периферического сопротивления.

Апробация работы

Основные положения и материалы диссертации доложены на 69-й всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием (г.Екатеринбург, 2014г.), Уральской неделе здоровья с международным участием (г.Екатеринбург, 7-9 апреля 2015г.), Менделеевском съезде «Химия: Наука. Промышленность. Образование» (г.Екатеринбург, 26-30 сентября 2016г.). Апробация работы состоялась на заседании проблемной комиссии по внутренним болезням на базе ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (протокол №6/2016-2017 от 2 ноября 2016 г.).

Публикации

По теме исследования опубликовано 9 научных работ, в том числе 6 в рецензируемых журналах ВАК, получено 2 патента на изобретение (Пат. 2552923 РФ от 14.05.15, бюл. 16; Пат. 2557425 РФ от 24.06.15, бюл.20).

Внедрение результатов исследования

Основные результаты исследований внедрены в работу терапевтических, нефрологических отделений и отделения хронического диализа. Материалы, полученные в диссертационной работе, внедрены в тематику и используются на занятиях с клиническими ординаторами, на циклах тематического усовершенствования врачей-терапевтов, нефрологов, специалистов в области ультразвуковой диагностики, на кафедре внутренних болезней, лучевой диагностики ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, главы обзора литературы, главы материала и методов, двух глав собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций

и списка литературы, включающего 135 наименований работ, в том числе 57 отечественных и 78 иностранных авторов. Работа иллюстрирована 25 таблицами, 26 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика клинического материала

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, на базе Центра болезней почек и диализа МАУ ГКБ № 40 с 2011 по 2015 год. В исследование вошли 112 пациентов в возрасте от 20 до 50 лет, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении, из них 92 пациента имели диагноз АГ и ХБП 1-3а стадии.

Основу работы составило простое открытое проспективное контролируемое в параллельных группах исследование с попарным отбором групп для построения, наблюдения и сравнения. Метод выборки - сплошной (по мере поступления в стационар).

В исследование включались пациенты с ХБП С_{1-3а} на фоне хронического гломерулонефрита и хронического пиелонефрита, ассоциированные с артериальной гипертензией 1 степени.

Из исследования исключались больные с повышением АД выше 160/100; с ХБП IV и Vст; пациенты с признаками активности основного заболевания; со стенозом почечных артерий; сахарным диабетом 1 и 2 типа и нарушением толерантности к глюкозе; пациенты, принимающие глюкокортикостероиды и цитостатики; имеющие инфравезикальную обструкцию мочевыводящих путей (ДППЖ); а также врожденные и приобретенные пороки сердца, признаки обострения сопутствующих заболеваний, признаки несинусового ритма по ЭКГ покоя и гемодинамически значимые нарушения сердечного ритма.

Изучение почечного кровотока проводилось у 112 обследуемых, из них: больных хроническим гломерулонефритом и артериальной гипертензией 1 степени было 57 пациентов (32 мужчины и 25 женщин), средний возраст в группе $33,1 \pm 1,77$ лет; продолжительность заболевания $11,9 \pm 0,85$ лет; из них

ХБП 1 стадии - 23 пациента, средние значения систолического артериального давления (САД) $134,96 \pm 1,32$ мм.рт.ст., уровень диастолического артериального давления (ДАД) $84,74 \pm 1,56$ мм.рт.ст.; ХБП 2 стадии - 25 пациентов, уровень САД $134,14 \pm 1,43$ мм.рт.ст, уровень ДАД $85,66 \pm 1,15$ мм.рт.ст; 3а стадии – 9 пациентов, уровень САД $136,5 \pm 1,96$ мм.рт.ст, уровень ДАД $86,1 \pm 1,19$ мм.рт.ст.; больных хроническим пиелонефритом и артериальной гипертензией 1 степени 35 человек (19 мужчин и 16 женщин), средний возраст в группе $37,2 \pm 1,9$ лет; продолжительность заболевания $13,5 \pm 0,81$ лет. ХБП 1 стадии имели 15 пациентов, уровень САД $131,53 \pm 1,89$ мм.рт.ст., уровень ДАД $83,8 \pm 1,67$ мм.рт.ст.; ХБП 2 стадии ХБП - 17 пациентов, уровень САД $132,64 \pm 1,57$ мм.рт.ст., уровень ДАД $83,8 \pm 1,67$ мм.рт.ст; ХБП 3а стадии – 3 пациента, уровень САД в группе $135 \pm 5,0$ мм.рт.ст, уровень ДАД $88 \pm 2,0$ мм.рт.ст.

Контрольная группа была представлена 20 практически здоровыми людьми, средний возраст в группе $31,3 \pm 2,31$ год.

Дополнительно все больные с АГ и ХБП были разделены на подгруппы в зависимости от наличия дислипидемии и степени ее коррекции. Среди больных с ХГН и артериальной гипертензией 1 степени 21 пациент не имел нарушений липидного обмена, у 36 больных была дислипидемия (преимущественно II а типа по классификации Фредериксона), из которых 19 больных получало гиполипидемическую терапию статинами (симвастатин, 10 мг). Среди больных с хроническим пиелонефритом и артериальной гипертензией 1 степени без нарушений липидного обмена оказалось 16 пациентов, у 19 больных была дислипидемия, преимущественно II а типа по классификации Фредериксона, из них 9 больных получали гиполипидемическую терапию статинами (симвастатин, 10 мг).

Для оценки влияния нарушений липидного обмена на функцию почек и почечной гемодинамики нами были рассмотрены изменения в динамике через

12 месяцев показателей липидного спектра, показателей внутривисочечного кровотока и СКФ в группах с дислипидемией и без нее.

В первую группу были включены 25 больных с 1-3 стадией ХБП, ассоциированной с АГ и дислипидемией (холестерин $>5,5$ ммоль/л), не получавших терапию гиполипидемическими препаратами.

Во вторую группу вошли 26 пациентов с 1-3 стадией ХБП, ассоциированной с АГ и дислипидемией (холестерин $>5,5$ ммоль/л), которые получали гиполипидемическую терапию статинами.

В третью группу включили 41 больного с 1-3 стадией ХБП, ассоциированной с АГ без нарушений липидного обмена (холестерин $\leq 5,5$ ммоль/л), которые не получали гиполипидемических препаратов.

В контрольную группу вошли 20 лиц без признаков ХБП и АГ и нормальным состоянием липидного обмена (холестерин $\leq 5,5$ ммоль/л).

Методы лабораторной и морфологической диагностики включали общий анализ крови с определением уровня гемоглобина, эритроцитов и лейкоцитов, уровня СОЭ; общий анализ мочи с микроскопией мочевого осадка; исследование мочи по Нечипоренко, определение суточной потери белка; определение С-реактивного протеина иммунотурбидиметрическим методом, - определение уровня креатинина в сыворотке крови, фильтрационная функция почек оценивалась по формуле Кокрофта-Голта (мл/мин), оценка липидного профиля в плазме крови с определением общего холестерина, триглицеридов (ТГ), ЛПВП, ЛПНП по формуле Фридвальда.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек проведено всем пациентам на аппарате Siemens Antares Sonoline (Германия) с помощью конвексного датчика с частотой сканирования 3,5 - 7,5 МГц в настройке ABDOMINAL и RENAL в В-режиме в двух пространственных измерениях; оценка почечного кровотока проводилась методом цветового доплеровского картирования, которая включала цветовую картограмму потока и спектральный анализ (для полноценной визуализации основных артериальных структур). Измерения

осуществлялись на уровне магистральной почечной артерии, сегментарных, междолевых (интерлобарных) артерий.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением пакета программ SPSS 11.5, 12.0. Использовали t-тест для двух независимых и двух парных выборок, U-тест Манна и Уитни, корреляцию между порядковыми переменными. Для выявления и уточнения влияния различных модифицируемых и немодифицируемых факторов на функцию почек был использован монофакторный анализ выживаемости методом Kaplan-Meier (различия между группами оценивались методом log-rank).

Также сравнение средних величин в сравниваемых группах проводилось с использованием t-критерия Стьюдента.

Различия между группами и корреляционные связи считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты сравнительного анализа состояния почечного кровотока у больных ХБП 1-3а стадий на фоне ХГН и хронического пиелонефрита, ассоциированных с АГ показали, что на магистральном уровне почечных артерий начиная со 2-й стадии ХБП происходит постепенное снижение скоростных показателей (V_{\max} и V_{\min}), хотя эти изменения носят недостоверный характер, а также повышение индексов периферического сопротивления (RI и PI), причем PI достоверно отличается во 2 и 3 стадиях ХБП (табл. 1 и 2).

Таблица 1

Скоростные показатели ренальной гемодинамики на магистральном уровне при различных стадиях ХБП у больных ХГН и пиелонефритом, ассоциированных с АГ

Показатели	V _{max}		V _{min}	
Группа	ХГН+АГ	пиелонефрит+АГ	ХГН+АГ	пиелонефрит+АГ
ХБП 1	62,6±2,3	63,22±1,86	24,3±1,1	25,1±2,1
ХБП 2	61,2±2,15	60,7±2,4	23,1±1,31	22,7±1,07
ХБП 3	60,1±1,3	59,7±2,4	21,7±1,92	20,18±2,5
P ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P ₁₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Таблица 2

Индексы периферического сопротивления на магистральном уровне при различных стадиях ХБП у больных ХГН и пиелонефритом, ассоциированных с АГ

Показатели	RI		PI	
Группа	ХГН+АГ	пиелонефрит+АГ	ХГН+АГ	пиелонефрит+АГ
ХБП 1	0,6±0,03	0,61±0,02	1,03±0,02	1,01±0,02
ХБП 2	0,62±0,03	0,61±0,04	1,05±0,04	1,07±0,03
ХБП 3	0,65±0,03	0,65±0,02	1,16±0,04	1,18±0,03
P ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P ₁₋₃	>0,05	>0,05	< 0,01	< 0,001
P ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	< 0,01

Различий среди показателей кровотока у больных пиелонефритом и ХГН, ассоциированными с АГ, не было зарегистрировано.

Сегментарный уровень почечных сосудов у больных с ХГН и пиелонефритом, ассоциированных с АГ имел уже более выраженные изменения, по сравнению с магистральным (табл. 3, табл.4). Пациенты с ХБП 1 на фоне АГ и хронического пиелонефрита имели снижение V_{\max} ($45,19 \pm 0,99$ см/сек), и повышение резистивного индекса в сравнении с контролем ($0,63 \pm 0,015$). Значения пульсационного индекса достоверно отличались от значений в контрольной группе в обеих группах больных. Во второй и третьей стадиях ХБП скоростные показатели кровотока продолжали снижаться и имели достоверные отличия от контроля (V_{\max} $42,9 \pm 1,4$ см/сек, $\rightarrow 41,4 \pm 1,3$ см/сек, V_{\min} $17,65 \pm 0,97$ см/сек $\rightarrow 13,8 \pm 1,23$ см/сек для больных АГ и ХГН; V_{\max} $43,3 \pm 1,22$ см/сек $\rightarrow 42,2 \pm 0,9$ см/сек, V_{\min} $17,1 \pm 1,01$ см/сек $\rightarrow 15,5 \pm 1,4$ см/сек для больных АГ и пиелонефритом, соответственно). RI в обеих группах стал достоверно выше, в сравнении с ХБП 1 стадии и контролем.

При всех стадиях ХБП (табл. 3, табл.4) между больными ХГН и пиелонефритом, ассоциированными с АГ, отсутствовали достоверные различия в скоростных показателях сегментарного кровотока (V_{\max} , V_{\min}), а также индексах периферического сопротивления (RI, PI).

Таблица 3

Скоростные показатели ренальной гемодинамики на сегментарном уровне при различных стадиях ХБП у больных ХГН и пиелонефритом с АГ

Показатели	V_{\max}		V_{\min}	
Группа	ХГН+АГ	пиелонефрит+АГ	ХГН+АГ	пиелонефрит+АГ
ХБП 1	$46,23 \pm 1,17$	$45,19 \pm 0,99$	$18,32 \pm 1,45$	$18,8 \pm 1,18$
ХБП 2	$42,9 \pm 1,4$	$43,3 \pm 1,22$	$17,65 \pm 0,97$	$17,1 \pm 1,01$
ХБП 3	$41,4 \pm 1,3$	$42,2 \pm 0,9$	$13,8 \pm 1,23$	$15,5 \pm 1,4$
P_{1-2}	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$
P_{1-3}	$< 0,01$	$< 0,05$	$< 0,05$	$>0,05$
P_{2-3}	$>0,05$	$>0,05$	$< 0,05$	$>0,05$

Таблица 4

Индексы периферического сопротивления на сегментарном уровне при различных стадиях ХБП у больных ХГН и пиелонефритом с АГ

Показатели	RI		PI	
Группа	ХГН+АГ	пиелонефрит+АГ	ХГН+АГ	пиелонефрит+АГ
ХБП 1	0,62±0,04	0,63±0,015	1,16±0,03	1,18±0,02
ХБП 2	0,63±0,03	0,64±0,03	1,21±0,02	1,2±0,04
ХБП 3	0,68±0,02	0,67±0,01	1,25±0,03	1,22±0,04
P ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P ₁₋₃	>0,05	< 0,01	< 0,05	>0,05
P ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

На междолевом (интерлобарном) уровне кровотока изменения оказались наиболее значимые, что подтверждается мнениями различных авторов (Н.Д. Татаркина, Н.В. Коваль, 2008г., Г.И Сивоус и соавт. 2003г., И.П. Белоглазова и соавт., 2015г.). Так, у больных ХГН и пиелонефритом, ассоциированными с АГ, при ХБП 1 ст. средние значения V_{max} достигали 34,1±1,0 см/сек и 33,5±0,8 см/сек, соответственно, а также RI 0,67±0,008; 0,67±0,006, соответственно, достоверно отличались от значений в контрольной группе, хотя и не выходили за пределы нормы. V_{min} (табл. 5), была снижена в обеих группах (13,3±0,58 см/сек; 12,59±0,59см/сек), а индекс PI (табл. 6) имел достоверно высокие значения (1,3±0,03; 1,26±0,02). На 2 стадии ХБП значения V_{max} и V_{min} у больных ХГН и пиелонефритом, ассоциированными с АГ, также имели пониженные значения и достоверно отличались от группы контроля (V_{max} 25,5±1,05 см/сек; 25,4±1,18 см/сек, V_{min} 10,2±0,55 см/сек и 8,62±0,38 см/сек, соответственно), свидетельствуя об усилении нарушения внутрипочечного кровотока при снижении функции почек (табл. 5). Индексы PI и RI сохраняли свои достоверно высокие значения, отражая повышенное периферическое сопротивление (табл. 6).

На 3 стадии ХБП междолевой уровень почечных сосудов характеризовался еще более низкими значениями скоростей кровотока в систолу и диастолу, которые достоверно отличались от предыдущих стадий ХБП в обеих группах пациентов (табл. 5), а индексы периферического сопротивления превышали нормативные значения (табл. 6).

Важно отметить, что на всех трех стадиях ХБП на междолевом уровне почечных артерий, аналогично основному стволу и сегментарным почечным артериям, между больными ХГН и пиелонефритом, ассоциированными с АГ, отсутствовали достоверные различия в систолической и диастолической скоростях, а также индексах периферического сопротивления, свидетельствуя о том, что данные изменения указывают только на степень нефросклероза и не зависят от этиологии и патогенеза почечного процесса.

Таблица 5

Скоростные показатели ренальной гемодинамики на интерлобарном уровне при различных стадиях ХБП у больных ХГН и пиелонефритом с АГ

Показатели	V _{max}		V _{min}	
	ХГН+АГ	пиелонефрит+АГ	ХГН+АГ	пиелонефрит+АГ
ХБП 1	34,1±1,0	33,5±0,8	13,3±0,58	12,59±0,59
ХБП 2	25,5±1,05	25,4±1,18	10,2±0,55	8,62±0,38
ХБП 3	18,5±1,91	21,05±3,55	7,84±1,01	6,95±0,27
P ₁₋₂	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
P ₁₋₃	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
P ₂₋₃	< 0,01	>0,05	< 0,05	< 0,001

Таблица 6

Индексы периферического сопротивления на интерлобарном уровне при различных стадиях ХБП у больных ХГН и пиелонефритом и АГ

Показатели	RI		PI	
	ХГН+АГ	пиелонефрит+АГ	ХГН+АГ	пиелонефрит+АГ
ХБП 1	0,67±0,008	0,67±0,006	1,3±0,03	1,26±0,02
ХБП 2	0,7±0,007	0,7±0,004	1,26±0,03	1,29±0,01
ХБП 3	0,72±0,006	0,735±0,005	1,25±0,04	1,43±0,1
P ₁₋₂	< 0,01	< 0,001	>0,05	>0,05
P ₁₋₃	< 0,001	< 0,001	>0,05	>0,05
P ₂₋₃	< 0,05	< 0,001	>0,05	>0,05

Анализ корреляционных взаимосвязей между функцией почек и возрастом в дебюте ХБП и АГ выявил отрицательную корреляцию между ними ($-0,565$; $p=0,000$), что указывало на отрицательное влияние зрелого возраста в дебюте ХБП на почечный прогноз.

Получены высокие положительные корреляционные связи между скоростными показателями внутривисочечного кровотока и СКФ (рис. 1 и рис. 2), в то время как высокие значения резистивного индекса (RI) негативно влияли на функцию почек ($r=-0,526$; $p=0,000$) (рис.3).

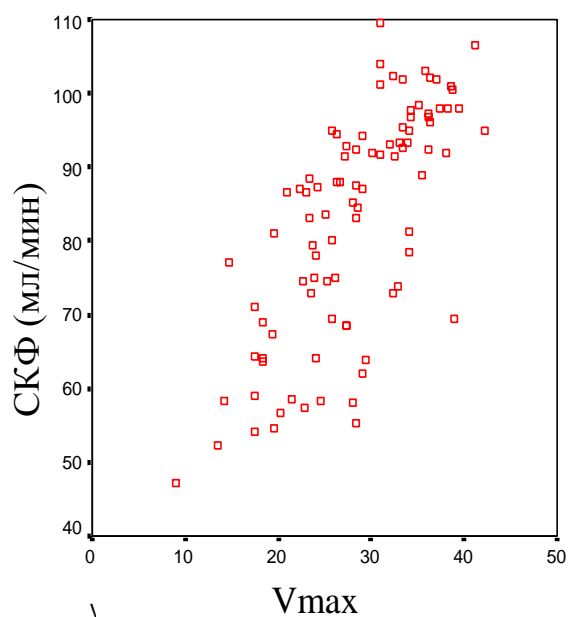


Рисунок 1. Корреляция между
СКФ и V_{\max} у больных ХБП
 $n=92$; $r=0,723$; $p=0,000$

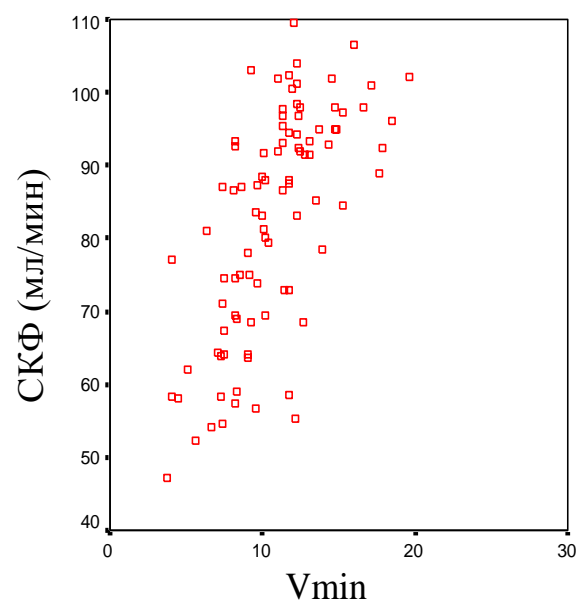


Рисунок 2. Корреляция между
СКФ и V_{\min} у больных ХБП
 $n=92$; $r=0,666$; $p=0,000$

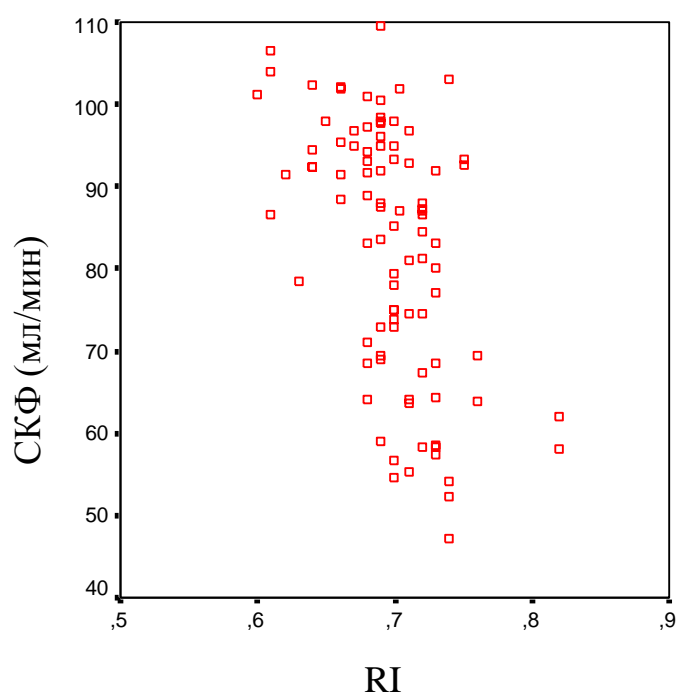


Рисунок 3. Корреляция между
СКФ и RI
у больных ХБП
 $n=92$; $r=-0,526$; $p=0,000$

Для уточнения влияния ряда независимых факторов на функцию почек был использован монофакторный анализ Kaplan-Meier. Установлено влияние возраста в дебюте ХБП, уровня САД на момент осмотра, а также V_{\max} , V_{\min} и резистивного индекса на почечный прогноз.

Повышение САД негативно влияло на почечную выживаемость. Так, в сроки 5, 10, 15 и 20 лет у пациентов с уровнем САД менее 130 мм. рт. ст. СКФ превышала 70 мл/мин у 100,0%, $95,7 \pm 4,3\%$, $83,7 \pm 11,8\%$ и $57,4 \pm 17,6\%$ больных, а у пациентов с САД более 131 мм. рт. ст., у $98,2 \pm 1,8\%$, $90,3 \pm 4,7\%$, $47,8 \pm 9,9\%$ и $13,7 \pm 11,0\%$, соответственно, $p=0,0320$.

Низкие показатели внутривисцерального кровотока также негативно влияли на почечный прогноз у пациентов, страдающих ХБП, ассоциированной с АГ. У больных с $V_{\max} \geq 31$ см/сек в сроки 5, 10, 15 и 20 лет СКФ превышала 70 мл/мин у всех больных, а у больных с $V_{\max} \leq 30$ см/сек в эти сроки СКФ ≥ 70 мл/мин была соответственно у 100,0%, $93,8 \pm 4,3\%$, $65,8 \pm 10,1\%$ и $33,3 \pm 13,3\%$ больных ($p=0,0150$). У больных ХБП и АГ с $V_{\min} \geq 14,0$ см/сек в сроки 5, 10, 15 и 20 лет СКФ превышала 70 мл/мин у всех больных; с $V_{\min}=10,0-13,0$ см/сек у 100,0%, $96,0 \pm 3,9\%$, $81,3 \pm 10,9\%$ и $48,8 \pm 18,9\%$ пациентов, и с $V_{\min} \leq 9,0$ см/сек только у $96,9 \pm 3,1\%$, $86,2 \pm 6,4\%$, $44,1 \pm 10,6\%$ и $8,4 \pm 7,3\%$ больных, соответственно, ($p=0,0055$). Высокие значения резистивного индекса RI также отрицательно влияли на почечную выживаемость. У всех больных с $RI \leq 0,69$ в сроки 5, 10, 15 и 20 лет СКФ превышала 70 мл/мин, а при его повышенном значении $RI \geq 0,70$ в эти сроки только у 100,0%, 100,0%, $64,6 \pm 10,4\%$ и $44,3 \pm 12,1\%$ пациентов ($p=0,0349$).

Таким образом, выявлено отрицательное влияние на почечный прогноз повышение САД более 130 мм. рт.ст., возраста в дебюте заболевания 30 лет и более, снижение скоростных показателей междолевого кровотока ($V_{\max} \leq 30$ см/сек, $V_{\min} \leq 9$ см/сек) и повышение резистивного индекса ($RI \geq 0,7$).

Для оценки влияния дислипидемии у больных ХБП с АГ на вазоренальную гемодинамику мы оценили состояние внутривисцерального кровотока у больных,

имевших повышенные значения холестерина ($>5,5$ ммоль/л) без лечения (группа 1; $n=25$), получавших статины (группа 2; $n=26$), у пациентов с нормальным холестерином ($\leq 5,5$ ммоль/л) без лечения (группа 3; $n=41$) и в контрольной группе ($n=20$) (табл. 7).

Исходно по скоростным показателям кровотока (V_{\max} и V_{\min}) группы 1 и 2 не отличались между собой. Между группами 1 и 3 также отсутствовало различие по значению V_{\max} и V_{\min} . У больных с повышенным холестерином, получавших статины (группа 2), значения V_{\max} и V_{\min} были достоверно ниже, чем у пациентов с нормальным холестерином (группа 3). Через 12 месяцев у больных с повышенным холестерином без лечения имела место тенденция к ухудшению внутривисцерального кровотока (снижению показателей V_{\max} и V_{\min}), в то время как у больных с повышенным холестерином, получавших статины, отмечена тенденция к увеличению скоростных показателей кровотока и по значениям V_{\max} и V_{\min} 2-я группа перестала отличаться от группы 3, что свидетельствовало о положительном влиянии терапии статинами на внутривисцеральный кровоток.

По показателям RI и PI , характеризующими периферическое сопротивление, больные с повышенным холестерином без лечения (группа 1) и получавшим лечение статинами (группа 2), исходно не различались между собой (табл. 8). Через 12 месяцев RI и PI в группе 2 снизились и стали достоверно отличаться от нелеченных больных с повышенным холестерином (группа 1).

Таблица 7

Динамика скоростных показателей кровотока V_{\max} и V_{\min} на уровне междолевых артерий у больных ХБП₁₋₃, ассоциированной с АГ с различным уровнем холестерина на фоне гиполипидемической терапии статинами и без нее

Группы	n	$V_{\max-1}$, м/сек (исходно)	$V_{\max-2}$, см/сек (через 12 месяцев)	P	$V_{\min-1}$ (исходно) см/сек	$V_{\min-2}$ (через 12 месяцев) см/сек	P
1. холестерин >5,5 ммоль/л без лечения	25	27,98 ±1,24	25,47 ±1,1	0,146	10,76±0,68	9,80 ±0,61	0,301
2. холестерин >5,5 ммоль/л с лечением статидами	26	25,77 ±1,5	28,46 ±1,58	0,223	9,79±0,60	11,46 ±0,68	0,074
3. холестерин ≤ 5,5 ммоль/л без лечения	41	29,69 ±1,08	29,11 ±1,18	0,718	11,30±0,52	10,97 ±0,45	0,642
4. Контрольная группа	20	37,32 ±0,91	36,47 ±0,73	0,477	16,76±0,61	15,97 ±0,56	0,346
P_{1-2}		0,263	0,137		0,296	0,077	
P_{1-3}		0,286	0,044		0,469	0,125	
P_{1-4}		0,000	0,000		0,000	0,000	
P_{2-3}		0,034	0,747		0,055	0,556	
P_{2-4}		0,000	0,000		0,000	0,000	
P_{3-4}		0,000	0,000		0,000	0,000	

Таблица 8

Динамика показателей периферического сопротивления RI и PI на уровне
междолевых артерий у больных ХБП₁₋₃, ассоциированной с АГ с различным
уровнем холестерина на фоне гиполипидемической терапии статинами
и без нее

Группы	n	RI-1 (исходно)	RI-2 (через 12 месяцев)	P	PI-1 (исходно)	PI-2 (через 12 месяцев)	P
1. холестерин >5,5 ммоль/л без лечения	25	0,712 ±0,006	0,718 ±0,004	0,457	1,282±0,03	1,317 ±0,029	0,449
2. холестерин >5,5 ммоль/л с лечением статинами	26	0,696 ±0,007	0,683 ±0,006	0,220	1,312±0,022	1,227 ±0,019	0,006
3. холестерин ≤ 5,5 ммоль/л без лечения	41	0,688 ±0,006	0,695 ±0,006	0,464	1,258±0,022	1,262 ±0,021	0,464
4. Контрольная группа	20	0,553 ±0,009	0,562 ±0,011	0,536	1,050±0,022	1,032 ±0,029	0,615
P ₁₋₂		0,111	0,000		0,484	0,014	
P ₁₋₃		0,014	0,007		0,583	0,130	
P ₁₋₄		0,000	0,000		0,000	0,000	
P ₂₋₃		0,46	0,228		0,105	0,259	
P ₂₋₄		0,000	0,000		0,000	0,000	
P ₃₋₄		0,000	0,000		0,000	0,000	

Таким образом, у больных ХБП, ассоциированной с АГ и дислипидемией, не получающих патогенетическую гиполипидемическую терапию (группа 1) и больных с АГ и ХБП, принимающих статины (группа 2), по сравнению с больными АГ и ХБП с нормальными показателями липидов (группа 3), имели место более выраженные нарушения внутривисочной гемодинамики на уровне интерлобарных артерий, что проявлялось снижением скоростных показателей кровотока V_{\max} и V_{\min} и более высокими значениями индексов периферического сопротивления (RI и PI). Назначение гиполипидемической терапии способствовало улучшению внутривисочной гемодинамики на уровне интерлобарных артерий, что приводило к повышению максимальной систолической и конечной диастолической скоростей, а также снижению периферического сопротивления.

ВЫВОДЫ

1. У 92 больных ХГН и хроническим пиелонефритом, ассоциированных с АГ на первой, второй и 3а стадии ХБП скоростные показатели почечного кровотока (V_{\max} и V_{\min}), а также индексы периферического сопротивления (RI и PI) на магистральном, сегментарном и междолевом уровнях не различались между собой и отражали только выраженность нарушений внутривисочного кровотока. При прогрессировании ХБП снижаются значения скоростных показателей (V_{\max} и V_{\min}) и повышаются значения индексов периферического сопротивления (RI и PI). Наиболее выраженными изменениями показателей обладает интерлобарный (междолевой) уровень почечного кровотока: повышение пульсационного индекса PI выше нормы и снижение V_{\min} ниже нормы уже с 1 стадии ХБП, а снижение V_{\max} ниже нормы и повышение RI выше нормы – со 2 стадии ХБП. При этом имеются высокие корреляционные связи между СКФ и V_{\max} ($r=0,723$; $p=0,000$), V_{\min} ($r=0,666$; $p=0,000$) и RI ($r=-0,526$; $p=0,000$).

2. У больных ХГН и пиелонефритом, ассоциированными с АГ и дислипидемией (повышенным холестерином, ЛПНП, ЛПОНП и

триглицеридами) имеются более выраженные нарушения внутривисочной гемодинамики в виде снижения скоростных показателей V_{\max} и V_{\min} и повышения индексов периферического сопротивления RI и PI на уровне междолевых артерий, по сравнению с пациентами с нормальным липидным обменом.

3. Назначение гиполипидемической терапии у больных ХГН и пиелонефритом, ассоциированных с АГ и дислипидемией способствует улучшению показателей периферической ренальной гемодинамики на уровне интерлобарного кровотока в виде повышения скоростных показателей (V_{\max} и V_{\min}) и снижения индексов периферического сосудистого сопротивления (RI и PI).

4. Повышение САД выше 130 мм рт. ст., возраст в дебюте заболевания старше 29 лет, снижение скоростных показателей междолевого кровотока ($V_{\max} < 30$ см/сек, $V_{\min} \leq 9$ см/сек) и повышение резистивного индекса ($RI > 0,7$) оказывают отрицательное влияние на почечный прогноз.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Алгоритм обследования пациентов с ХБП, ассоциированных с АГ, должен включать комплексное обследование пациентов с использованием помимо общепринятых диагностических процедур, методов ультразвукового доплеровского исследования почечного кровотока, позволяющего объективно оценить функциональное состояние вазоренальной гемодинамики с целью ранней диагностики нарушений в функциональном состоянии почек и предупреждения прогрессирования заболевания у этой категории лиц.

2. Динамическое наблюдение за пациентами с ХБП, ассоциированной с АГ, предусматривает проведение доплеровского исследования почечного кровотока не реже 1 раза в год.

3. Выявленное снижение скоростных показателей кровотока ($V_{\max} < 30$ мл/мин и $V_{\min} \leq 9$ мл/мин) и повышение индексов периферического сопротивления ($RI > 0,7$ и $PI \geq 1,26$) на междолевом уровне почечных сосудов

даже в 1 стадии ХБП, ассоциированной с АГ может свидетельствовать о прогрессировании патологического процесса в почках и неблагоприятном прогнозе течения болезни.

4. Больным ХГН и пиелонефритом, ассоциированными с АГ, при повышении холестерина рекомендуется назначение гиполипидемической терапии статинами в среднетерапевтических дозах, способствующей нормализации липидного обмена и улучшению состояния почечного кровотока на междолевом уровне.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Борзунова Н.С. Особенности факторов прогрессирования хронической болезни почек у пациентов старших возрастных групп / Н.С. Борзунова, В.С. Прокопович, В.С. Прокопович // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы 68-й всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, г. Екатеринбург, 2013.- С.78-80.

2. Борзунова Н.С. Ультразвуковая доплерография как метод диагностики нарушений почечной гемодинамики при хронической болезни почек и артериальной гипертензии / Н.С. Борзунова // Уральский медицинский журнал, г. Екатеринбург, 2013,- № 7.- С. 142-149.

3. Борзунова Н.С. Особенности показателей ренального кровотока на различных уровнях почечных сосудов у пациентов с хронической болезнью почек со сниженной клубочковой фильтрацией / Н.С. Борзунова, Т.В. Жданова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы 69-й всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, г. Екатеринбург, 2014.-С.59.

4. Борзунова Н.С. Анализ показателей периферической ренальной гемодинамики у пациентов с хроническими заболеваниями почек / Н.С. Борзунова, Т.В. Жданова, И.В. Борзунов, М.М. Тутунина //Вестник

уральской медицинской академической науки, Екатеринбург, 2014; №1 (47): 36-37.

5. Борзунова Н.С. Особенности липидного обмена у пациентов с ХБП и влияние гиполипидемических препаратов на почечную гемодинамику / Н.С. Борзунова, Т.В. Жданова, А.В. Назаров // Атеросклероз и дислипидемии. Москва, 2014.- №4 (17).-С.5-13.

6. Борзунова Н.С. Изменение состояния почечной гемодинамики под действием гиполипидемических препаратов у пациентов с хронической болезнью почек. / Н.С. Борзунова, Т.В. Жданова //Вестник уральской медицинской академической науки, г. Екатеринбург, 2014.-№5(51).-С.11-15.

7. Борзунова Н.С. Плазмаферез и гиполипидемическая терапия при хронической почечной недостаточности / Н.С. Борзунова, Т.В. Жданова, И.С. Усанкин, А.В. Назаров, С.С. Плаксина, И.В. Борзунов // Вестник уральской медицинской академической науки, Екатеринбург, 2015.- №1 (52).-С. 87-94.

8. Борзунова Н.С. Влияние липидного обмена на показатели ренального кровотока у пациентов с ХБП /Н.С. Борзунова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы 70-й юбилейной всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. г. Екатеринбург, 2015.-с.61-62.

9. Пат. 2552923 РФ Способ лечения диабетической микроангиопатии минеральной водой «Обуховская» / О.И. Борзунов, А.А. Макарян, Н.С. Борзунова, И.В. Борзунов. – заявл. 16.05.2014; опубл. 14.05.2015.Бюл. № 16.

10. Пат. 2557425 РФ Способ комплексного лечения сосудистых осложнений сахарного диабета в условиях санатория «Обуховский» / О.И. Борзунов, А.А. Макарян, Н.С. Борзунова, И.В. Борзунов. – заявл. 25.07.2014; опубл. 24.06.15. Бюл.№ 20.

11. Борзунова Н.С. Особенности ренальной гемодинамики у больных с различными нозологическими формами ХБП / Н.С. Борзунова // Уральский медицинский журнал. Екатеринбург. 2016.-№ 10 (143).- С.100-103.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ДАД - диастолическое артериальное давление

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ЛПОНП- липопротеины очень низкой плотности

САД – систолическое артериальное давление

СКФ- скорость клубочковой фильтрации

СОЭ-скорость оседания эритроцитов

ТГ – триглицериды

ХБП – хроническая болезнь почек

ХГН-хронический гломерулонефрит

ХПН - хроническая почечная недостаточность

УЗИ - ультразвуковое исследование

V_{\max} - максимальная скорость кровотока

V_{\min} - минимальная скорость кровотока

PI– пульсационный индекс

RI- индекс резистентности